JA 0091995 JUN 1982

07577 J/50 B03 FUJC 26.11.80 FUJI CHEMICAL IND KK *J5 7091-995 28.05.81-JP-080228 (+210796) (08.06.82) A61k-31/70 C07h-

Nucleoside-5'-O-morpholino acyl ester derivs. - useful as antitumour, antiviral and immunity regulating agents

Nucleoside-5'-O-morpholinoacyl ester derivs. of formula (I) are new:

$$A = O \longrightarrow O \longrightarrow F$$

$$O \longrightarrow V$$

$$O \longrightarrow$$

(A = acyl of satd. fatty acid having morpholine at a- or ω -position; Z and Z' = H or OH, but are not both OH). B(4-B3, 12-A6, 12-G7)

073

USE

(I) are antitumour agents, antiviral agents and immunoregulators.

PREPARATION

(I) are prepd. by esterifying (1) a satd. fatty acid having a morpholino gp. or a gp. displaceable with a morpholino gp. (e.g. halogen, tosyloxy, mesyloxy, etc.) at its a- or ω-position, or its reactive deriv., with (2) a nucleoside of formula (II), and if necessary, converting the morpholino-displaceable gp. to a morpholino gp.

OH gps. of (II) other than the 5-OH are protected with isopropylidene, ethoxy-

HN F
NO (II)

OH

OH gps. of (II) other than the 5-OH are protected with isopropylidene, ethoxyethylidene, etc. The esterification is carried out in an anhydrous aprotic solvent in the presence of a basic cpd. and in the presence or absence of a condensing agent at \(\leq 40^{\circ} \) for 1-41 hrs.(6ppW140).

J57091 995

(9) 日本国特許庁 (JP)

⑩特許出願公開

⑩公開特許公報(A)

昭57—91995

 Int. Cl. C 07 H 19/06 # A 61 K 31/70

識別記号

ABC

ADU

ADY

庁内整理番号 7252-4C

砂公開 昭和57年(1982)6月8日 発明の数 3

審査請求 未請求

(全 6 頁)

ステルおよびその製造法

昭56-80228 2)特

昭56(1981) 5 月28日 @出

②1980年11月26日③米国(US) 優先権主張 @210796

遠藤武 明 富山県中新川郡上市町広野975 番地

者 酒井克美 明 富山県中新川郡上市町柿沢新59 3番地の6

2. 特許請求の範囲

1) 一般式

(犬中Aはa位叉はw位にモルホリノ灰を有 する飽和脂肪酸のアンル基であり、 はH乂はOHであるが、Z及びごが同時にOHで あることはない)

て衣わされるスクレオシド・5・0 - モルホ りノアシルエステル誘導体。

2) α位义は必位化モルポリノ族を有する飽和

明 者 長清秋

富山県中新川郡上市町横法音寺 1番地の2雇用促進住宅上市宿 舎1号棟402号

者 稲本吉孝

滑川市稲泉463番地

者 勅使川原晴彦

富山県中新川郡上市町広野975

⑪出 願 人 富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺

仍代 理 人 弁理士 南孝夫

(式中 Z 及び Z'は H 又はOHであるが、 Z 及び Z'が同時にOHであることはない) で表わされるヌクレオンドとをエステル化反

応によりエステル結合させることを特徴とす

(式中Aはα位又はα位にモルホリノ芸を可 する趙和府坊酸のアンル基であり は前記の定途を有する):

で表わされるヌクレオシド・5′-0 リノアシルエステルの製造法。

α位又はω位にモルホリノ桜と暖砕し導る 苺を有する的和脂肪酸と一般式

(式中2及び 2'は日父はOHであるが、こ気び

持開昭57- 91995(2)

で表わされるヌクレオンドとをエステル化反 応によりエステル結合させ、 次い で前記のモルホリノ 基と 償 趣し得る基をモルホリノ 基に、 変換することを特成とする一般式

(式中 A はα位又はω位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアンル基を表し、又2及び 2'は前述の定義を有する)

で表わされるヌクレオシド - 5′ - 0 - モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

3.発明の詳細な説明

本発明は一般式

(式中Aはα位又はω位にモルホリノ茶を有す

酸とモルポリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合 製無水物の嫌な反応性誘導体に変えた上で前記のエステル化反応に供せられる。

α 位义は φ 位にモルホリノ 甚を有する題和脂 Mana Linux L

で表わされるスクレオシド・5'・0-モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。本発明に係る前記式で表わされるヌクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗悪性腫瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオンド誘導体は、相当するヌクレオンドとα位又はω位にモルホリノ 英を有する 晩和脂肪酸とをヌクレオンドの5 位にないてエステル化反応によりエステル 合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法 ならびにその変法いづれても良く特定されない。

出発原料の一つであるα位又はω位にモルホリノ茶を有する飽和脂肪酸は、α位又はω位に モルホリノ茶と破換し得る茶を有する飽和脂肪

密蝶中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に 40で以下で反応させる。

この際容媒としては無水の非プロトン性容はが用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キンレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ビコリン、ルチジン等の3数アミン又は炭酸水楽ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸パリウム等の無機塩基を用いることが出来るが、ピリジンを用いると容数を兼ねることも出来るという利点がある。

紹合剤としてはp・トルエンスルフォニルク ロリド、トリインプロピルベッド・・・・

特開昭57- 91995(3)

ジイミド、チオニルクロリド、オキン塩化賞等 を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は 例えばヌクレオンド1モルに対しα位又はω位 にモルホリノ基を有する超和脂肪酸、塩基性化 合物、耐合剤、各1~3モル程度である。

反応は40℃以下で行われ、通常、1~44 時間で完結する。

なお、 α位又は α位にモルホリノ基を有する 鹿和脂肪 域を反応性誘導体として用いる場合は 上に述べた総合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオンドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 α位乂はω位に水蝦基を有する炭素原子数2~10 の飽和脂肪硬を常法によりハロゲン化水素破又 は パラトルエンスルフォン 銀やメタンスルフォン 環のクロリドで処理することにより得られる。

α位乂はω位に水硬基を有する上記の飽和脂肪 酸ならびにその製法は低ね知られているが、製法が 直接文献に記載されていないものについては既知 の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

α 位义は ω 位化モルホリノ 基と 順機し得る基を介する 飽和脂肪酸と スクレオシドとのエステル化反応と同様のエステル化反応と同様のエステル化 法によつて行うことが出来る。

and the state of the same of

この場合、生成したエステルは適当な方法で 分離した後、それが有しているモルポリノ基と 戦略し得る基をモルホリノ基に変壊する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、 ンオキサン、ジメチェフォルムアミド、インデ や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機成があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ぎ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のヌクレオンド誘導体は、また、 α位又はω位にモルホリノ 英と 資 恐 し 得 る 基を有する 飽 和 脂 肪 酸 と ヌクレオ ンド と を エステル 化 反応 に よ り、 エステル 結合 させ、 次 い で 該 モルホリノ 基と 唯 換 し 得 る 基 を モル ホ リ ノ 基 に 変 換 する こと に よ つ て も 得 る こと が で き る。

この場合、上記の奥和脂肪酸の有するモルホリノ基と背換し得る基としては、例えばBr、I、CLの如きハロゲンや -0SO2-O-CH3、-0SO2CH3等の如きスルフオン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数 2 ~10の飽和脂肪酸を、カルポン酸のα位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5位以外のOH基を保護したヌクレオンドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ 基への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の徐去の方法も既に述べた場合と同様にして行なうことができる。

以下に本発明の実施例を記す。 実施例 1

_5(+ 0, + (.5, -..モルホリブペンタ·ノ·イ·ル··) - - 5 - フルオロウリジン:

5 - モルホリノペンタン酸塩酸塩 2.968(13.2 mmol) のピリジン密液(3.0 ml)に 2.4.6 - トリイソプロピルペンゼンスルフォニルクロリド4.2 9(13.9 mmol)を加え、室型で 1.5 分間 母伴したのち、これに、 2.3'- 0 - 1 ノブコピリデン- 5 - フルオニゥリジン 2.009(5.5.2 mmol)

持周昭57- 91995(4)

液を成圧で機縮し、 残留分をクロロホルム(50 ml)と8 % の炭酸カリウム水俗液(50 ml) 化分配した。水屑をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、 乾燥(Na2 s04 使用)機 稲後、 残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2 % のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5′-0-(5-モルホリノペンタノイル)-2′、3′、-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.179が得られた。

NMR (CDC L₅) δppm : 7.48(d.1H, H₆)、5.75(bs, 1H, H₁)、3.7(m, 4H, 0 ~ メチレンプロトン)、2.45(m, 8H, メチレンプロトン)、1.56, 1.35(s,s, m, 10H, メチレンプロトン , メチルプロトン)

上記で得られたエステル 1.00% (2.12 mmol)を90% - トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に 溶かし窒息で30分間放暖した。反応液を減圧で破縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1,50 ml)と3%の炭酸カリウム - 水溶液(50 ml)に分配した。水層をピリジン - クロロホルム

(40ml) よりたる懸濁液化クロルアセチルクロライド 1.629(14.3 mmol)のジクロルエタン(20ml) 溶液を一5 C~0 Cで腐下し、2時間かくはんした。 この反応液に氷水(40ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20ml×2)で抽出した。有機層を集め2 カー炭酸水素ナトリウム(50ml×2)、H20(50ml×2)で洗い、乾燥(Na2SO4 使用)後、破圧で破弱した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムー四塩化炭ボ(2:1))で分離精製すると、5′-0-クロルアセチルー2′、3′-0-イソブロピリデンー5-フルオロウリジン2.259(90ヵ)が無品系粉末として得られた。

ikalah an salahilar kelo

NMR (CDC2₃) 8ppm : 1.36(1.3H,s,メチルプロトン)、1.57(3H,s,メチルプロトン)、4.14(2H,s,メチレンプロトン)、5.72(1H,bd,H₁')、7.51(1H,d,H₆)

b) 5'-0-クロルアセチル-2'.3'-0-1ソ· プロビリデン-5-フルオロウリジン2.0 g (1:1,50 ml×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥機桶した。残留分をシリカゲルカラ、ムクロマトグラフィー(クロロホルム、35 メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5′-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.519が無色の固体として得られた。

NMR (CD₃OD) δppm : 7.85(d, 1H, H₆), 5.81(bs, 1H, H₁')、5.7(m, 4H, メチレンプロトン)、24(m, 8H, メチレン プロトン)、1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元男分析(C12H26N3O8F・1.5H2O として)

 C
 H
 N

 実測値: 47.23
 6.38
 9.49

 理論値: 47.16
 6.38
 9.18

実施例 2

5' - 0' - モルホリノアセチル - 5 - フルオロウ リジン

a) 2',3' - 0 - イソプロピリデン - 5 - フルオロウリジン 200% (&62 mmol), 2,6 - ルチジン 200% (187 mmol), ジクロルエタン

をクロロホルム (50ml) に溶かし、 4 時間加、熟意流した。 反応液を 1.5 多の炭酸カリ水溶液で洗浄し、水屑をクロロホルム (50ml×4) で抽出したのちクロロホルム層を合した。 有機層を乾燥 (Na2SO4使用) 機縮後幾留分をシリカルム、 2 多のメタノールを含むクロロホルム)で分離精製すると 5′-0-モルフオリノフ・ナル・ 2′.3′-0-イソプロピリデン・ 5-フルオロウリジン 2.0 79が得られた。

NMR (CDC2₃) 8ppm : 1.35 、1.55(3H×2, e.e. メチ ルプロトン)、2.6(4H, m. メチレンプロトン)、3.5(2H, e. メチレンプロトン)、3.75(4H, m. メチレンプロトン)、 5.7(1H, be, H₁')、7.5(1H, d. H₆)。

上記で得られたエステル 2.0% (4.66 mmo2) を 9 0 % トリフルオロ酢酸水 (15 ml) に容かし室温で 1 時間放戦した。 反応液を被圧で機略し、 幾留分を 5 % の炭酸カリウム水 2 0 ml に冷却下に溶かし、 クロロホルム - ピリジンィス・2 50 ml × 5) で抽出した後、有機所を

NMR (CD3CD) δppm : 2.6(4H,m,メチレンプロトン)、
3.34(s,メチレンプロトン)、3.7(4H,m,メチレンプ
ロトン)、5.84(1H,bs,H₁')、7.91(1H,d,H₆)

質量分析: 389(M⁺) 248、130、87 元素分析: (C₁ sH₂ N₃O₈ P·Q. 5 H₂O として)

<u>C H N</u> 実則値: 44.74 4.93 10.31

理論値:45.23 5.31 10.55

定施例 3

5' - 0 - (2 - モルホリノブロピオニル) - 5 - フルオロウリジン:

a) 2',3' - 0 - イソプロピリデン - 5 - フルオ ロウリジン 2.009 (& 6 2 mmol) の無水ビリジ

2 多の炭酸カリウム水溶液(30㎡)で洗浄した後、水屑をクロロホルム(40㎡×3)で抽出し、クロロホルム暦を合した。クロロホルム層を破壊(Na2SO4使用)後減圧で緩縮し緩留分をジリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 多のメタノールを含むクロロホルム)により分離研製すると5′-0-(2-モルホリノブロビオニル)-2′、3′-0-イソプロビリデン-5-フルオロウリジン1.809が得られた。NMR (CDCl₅) dppm: 7.49(d,1H,H₆)、5.71(bd,1H,H₁′)、3.7(m,4H,メチレンプロトン)、2.6(m,4H,メチレンプロトン)、1.57(s,3H,メチルプロトン)、1.36(d,メチルプロトン)、1.50(d,メチルプロトン)

ン (30 ml) 溶液に 0 C で、 放しく撹拌したが 5 α - ブロモブロピオニルクロライド 1.7 1 g (10 mmol) を滴下 (約10分) したのち、 室温で約1時間 微拌した。 放圧で溶媒を除き、 残留分をクロロホルム (100 ml) に溶かし、 水水 (100 ml) にて順次洗つたのちクロロホルム (100 ml) にて順次洗つたのちクロロホルム 層を硫酸ナトリウムで破壊し戸過した後 破 すると 5′-0 - (2 - ブロモブロピオニル) - 2′,3′-0 - イソブロピリデン - 5 - フルオロウリジン 2.68 g が 得られた.. [NMR (CDCl₅) δppm:7.45(d, 1H, H₆), 5.78(d, 1H, H₁′), 1.68(d, 3H, CH₅-CH), 1.54(s, 3H, イソプロピリデンメチルブロトン)、 1.36(s, 3H, イソプロピリデンメチルブ

b) 5'-0-(2-ブロモブロピオニル)2'.3'-0-インプロピリデン-5-フルオロウリジン、1.989(4.53mmol)のクロロホルム溶液(40ml)にモルホリン1.509(17.2mmol)を加えたのち7時間加熱還流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー(2~8.5 メタノールを含むクロロホルムの直線設度勾配) で分離材製すると、5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)-5-フルオロウリジン 0.859(53.4 %) が無色の粉末状菌体として 得られた。

NMR (CD₅OD) ðppm : 1.55(3H,d、メチルプロトン)、26(4H,m,メチレンプロトン)、37(4H,m,メチレンプロトン)、5.87(1H,bd,H₁')、7.88(1H,d,H₆) 質量分析 403(M⁺)、274、150、87 元名分析(C₁₆H₂₂N₅O₈F·0.5 H₂O として)

<u>c</u> <u>H</u> <u>N</u>

海湖街:46.33 5.49 9.97

理論航:46.60 5.62 10.19

定施例 4

5' - 0 - (2 - モルホリノプロピオニル) - 2' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン

2' - デオキシ・5 - フルオロクリジン1.5 g (Anammol)をビリジン(100㎡)に続かし プロピオニルクロリド 1.609 (9.33 mmol)のジクロロメタン容液 (20 ml)を滴下した。反応液にイソプロピルアルコール (2 ml)を加え減圧で機稲し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの直線機度勾配)により分離精製するとが・0・(2・ブロモプロピオニル)・2・デオキシ・5・フルオロウリジン 1.29 (51.73)が 得られた。

NMR (CD₃OD) dppm : 1.70(3H,d,メチルプロトン)、 2.30(2H,m,H₂')、6.25(1H,t,H₁')、7.78(1H,d,H₆)

上記で得られたエステル Q 9 7 9 (2.5 5 nmol) をジオキサン (20 ml) に密かし、モルホリン Q 8 9 9 (1 Q 1 8 mmol) を加え、 3 時間加熱選流した。反応液を冷却後、 沈設物を戸別し、 戸液を減圧で機縮した。 残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1 ~ 4 多のメタノールを含むクロコホルムの直線酸度 勾配) により分 戦精製すると、 5′-0-(2-モルホリノブロピオニル) - 2′-デオキシ-5-フルオロクリジン Q 8 0 9

(8-2 %) が無晶形粉末として得られた。
NMR (CD₃OD) δppm : 1.35(3H,d,メチルプロトン)、
2.32(2H,t,H₂')、2.60(4H,m,メチレンプロトン)、3.70
(4H,m,メチレンプロトン)、6.27(1H,t,H₁')、7.85(1H,d,H₆)

質量分析: 3 8 5 (M⁺)、 2 5 6、 1 2 9 元素分析 (C₁₆H₂₂N₃O₇F・Q.5 H₂O として)

実 劇 値 : 4 8 7 4 5 8 4 1 0 6 3 理 論 値 : 4 8 4 8 5 8 5 1 0 6 0

特許出賴人 富士化学工类株式会社

米爾人 #理十 南 孝 夫

(9) 日本国特許庁 (JP)

①特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭57—91995

DInt. Cl.3 C 07 H 19/06 # A 61 K 31/70 識別記号

庁内整理番号 7252-4C

❸公開 昭和57年(1982)6月8日 発明の数 3

ABC ADU ADY

審査請求 未請求

(全 6 頁)

ぬヌクレオシドー5′ーOーモルホリノアシルエ ステルおよびその製造法

BZ756-80228 20特

昭56(1981) 5 月28日 @出

優先権主張 ②1980年11月26日③米国(US)

@210796

の発 明 遠藤武

富山県中新川郡上市町広野975

番地

酒井克美 @発 明

富山県中新川郡上市町柿沢新59

3番地の6

法明の名称 リノアシルエステルシバチの気

2.特許請求の範囲

1) 一般式

(式中 A は C 位 又は O 位 にモルホリノ 基を有 する飽和脂肪酸のアンル美であり、2及びご はH又はOHであるが、Z及びどが同時にOHで あることはない)

て表わされるヌクレオンド・5'・ロ・モルホ リノアシルエステル語導体。

α位又はα位にモルホリノ為を有する飽和 脂肪酸と一般式

72発明 者 長清秋

富山県中新川郡上市町横法音寺 1番地の2雇用促進住宅上市宿 舍1号棟402号

の発 明 稲本吉孝

滑川市稲泉463番地

明·者 勅使川原晴彦 の発

富山県中新川郡上市町広野975

番地

人 富士化学工業株式会社 切出

富山県中新川郡上市町横法音寺

個代 理 人 弁理士 南孝夫

(式中2及び2はB又はOBであるが、2及び Zが何時にOHであることはない) で表わされるヌクレオンドとをエステル化反 応によりエステル統合させることを特徴とす る一般式

(式中Aはa位又はa位にモルホリノ基を有 する飽和脂肪酸のアンル基であり、2及びご は前記の定義を有する)

て表わされるヌクレオシド・5′-0 -モルホ リノアシルエステルの製造法。

α位又はα位にモルホリノ等と電機し得る 基を有する飽和脂肪酸と一般式

(式中 8 及び 2 比 H 又はOBであるが、 2 及び Zが同時にOEであるととはない)

ご扱わされるヌクレオンドとをエステル化反 応によりエステル組合させ、次いで前配のモ ルホリノ茄と横瀬し得る茶をモルホリノ茄に、 変換することを将娘とする一般式

(式中 A はα位又はα位にモルホリノ 為を有する意和脂肪酸のアンル為を表し、又 2 及びでは前述の定義を有する)

て表わされるヌクレオシド - 5′ - 0 - モルホリノアシルエステル磅導体の製造法。

5.発明の詳細な説明 -

本発明は一般式

(式中 A は a 位又は a 位にモルホリノ 基を有す

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合像 無水物の様々反応性誘導体に変えた上で前記の エステル化反応に供せられる。

α位乂はα位にモルホリノ基を有する飽和脂肪でと相当するヌクレオンド又はその5位以外のOK茶を保護したヌクレオンドとをエステル結合させるには、常法により例えば、両者を無水

る 恵 和 愈 初 慶 の ア シ ル 基 で 多 り 、 Z 及 O Z は H 又 は OHで あるが、 Z 及 O Z が 河 時 に OHで ある と とは ない)

で扱わされるヌクレオシド - 5' - 0-モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。本発明に係る前記式で表わされるヌクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗悪性療瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオシド語導体は、相当するヌクレオシドとα位又はω位にモルホリノ 再を有する意和脂肪酸とをヌクレン・ドの5位においてエステル化反応によりエステル的合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれても良く特定されたい。

出発原料の一つであるα位又はω位にモルホリノ共を有する飽和脂肪酸は、α位又はω位にモルホリノ素と電換し得る薬を有する飽和脂肪

薔藤中で塩基性化合物と納合剤との存在下に 40で以下で反応させる。

この概容機としては無水の非プロトン性溶媒が用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キンレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタン・ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオギサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の3級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸パリウム等の無機塩素を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を乗ねることも出来るという利点がある。

超合剤としては p - トルエンスルフォニルクロリド、トリインプロピルベンゼンスルフォニルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等のアリールスルフォニルクロリドマはアルキルスルフオニルクロリドやジンクロへキンルカーボ

ジイミド、チオニルクロリド、オキン塩化偏等 を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は 例えばスクレオンド1モルに対しα位又はα位 にモルホリノ基を有する恵和脂肪酸、塩基性化 合物、融合剤、各1~3モル程度である。

反応は 4 0 七以下で行われ、通常、 1 ~ 4 4 時間で完結する。

たお、σ位又はσ位にモルホリノ遊を有する 政和脂肪液を反応性誘導体として用いる場合は 上に述べた総合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等に より精製される。

5'位以外のOH 基を保護したヌクレオンドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して月的とする化合物を得る。

この保護者を除去する反応は常法により、 域中で選の存在下に 4 0 で以下で行われる。 こ の域用いられる酸としては塩酸、 戦破等の基度

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 α位义はα位に水製革を有する炭素原子数 2 ~ 10 の飽和脂肪根を常法によりハロゲン化水素酸又 は パラトルエンスルフォン酸やメタンスルフォン 暖のクロリドで処理することにより得られる。

α位乂はα位に水域基を有する上記の飽和脂肪 限ならびにその製法は概ね知られているが、製法が 直接文献に記載されていないものについては既知 の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

α位义はα位にモルホリノ著と順換し得る基を有する簡和脂肪酸とヌクレオンドとのエステル化反応は、輸送のエステル化反応と間様のエステル化法によつて行うことが出来る。

との場合、生成したエステルは適当な方法で 分歧した後、それが有しているモルホリノ 基と 機構し得る者をモルホリノ基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、 ジオキサン、ジメテルフオルムアミド、インプロスノール等の密盤中でモルホリンと加熱する や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶解としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ぎ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前配のヌクレオンド誘導体は、また、 α位又は α位にモルホリノ 英と環境し得る基を有する類和脂肪酸とヌクレオンドとをエステル化反応により、 エステル結合させ、 欠いて設モルホリノ 薪と環境し得る茶をモルホリノ あに変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の奥和脂肪酸の有するモルホリノ基と意換し得る基としては、例えばBr、I、C&の如きハロゲンヤ -0802-〇-CH3、-0502CH3等の如きスルフォン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数 2 ~ 1 0 の飽和脂肪酸を、カルボン酸の a 位をハロ

ととにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等によ り精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオンドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ着への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護等の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行なりことができる。

以下に本発明の実施例を記す。

実施例 1

5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)・5 -フルオロウリジン:

5 - モルホリノベンタン製塩酸塩 2969(132 mmoss) のピリジン溶液(50㎡)に 2,4.6 - トリイソプロピルベンゼンスルフオニルクロリド 429(139 mmoss)を加え、 室盘で 1 5 分間槽件したのち、これに、 2.3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロクリジン 2009(662 mmoss)を加えた。 室風で 1 8 時間機件したのち、反応

被を滅圧で破縮し、残留分をクロロホルム(50 ml) と 8 多の炭酸カリウム水母液(50 ml) に分配した。水屑をクロロホルム(50 ml×5) で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥(Na₂80₄ 使用) 破線後、 残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2 多のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル) -2'.3'.-0-インプロピリデン-5-フルオロウリジン 1.179 が得られた。

NMR (CDC&s) #ppm: 7.48(d,1日,日6) 5.73(be,1日,日₁)、3.7(m,4日,0-メチレンプロトン)、2.45(m,8日,メチレンプロトン)、1.56,1.35(e,e,m,10日,メチレンプロトン、メチルプロトン)

上記で得られたエステル 1.00g(2.12 mmo 4)を90 5 - トリフルオロ酢酸水溶液(10 mt) 化溶かし湿温で 50 分間放電した。反応液を減圧で濃縮し、残留分をピリンン-クロロホルム(1:1,50 mt)と 3 5 の炭酸カリウム - 水溶液(50 mt)化分配した。水陽をピリジン - クロロホルム

NMR (CDC4₃) δppm : 1.36(1.3H,e,メチルプロトン)、1.57(3H,e,メチルプロトン)、4.14(2H,e,メチレンプロトン)、5.72(1H,bd,H₁')、7.51(1H,d,H₆)

b) 5'-0-クロルアセチル-2'3'-0-1ソ プロピリデン-5-フルオロクリジン2.0 9 (5.3 mmol)とモルホリン 1.8 4 9 (2 1.2 mmol) (1:1,50m×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥機器した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3 多メメノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.519が無色の固体として得られた。

NMR (CD₃OD) ðppm : 7.85(d,1H,H₆), 5.81(be,1H, H₁')、3.7(m,4H,メテレンプロトン)、2.4(m,8H,メチレン プロトン)、1.65(m,4H,メテレンプロトン)

元素分析(C12H26N3O8F・1.5H2Oとして)

 C
 B
 N

 実測値: 47.23
 6.38
 9.49

 理論値: 47.16
 6.38
 9.18

実施例 2

5' - 0 - モルホリノアセチル - 5 - フルオロウ リジン

a) 2'.3' - 0 - イソプロピリデン - 5 - フルオロウリジン 2.00% (6.62 mmol)、 2.6 - ルチジン 2.00% (18.7 mmol)、ジクロルエタン

NMR (CDC4₃) 8ppm : 1.35 、1.55(3H×2,e.e., メチルプロトン)、2.6(4H,m,メチレンプロトン)、3.5(2H,e,メチレンプロトン)、3.75(4H,m,メチレンプロトン)、5.7(1H,be,E₁')、7.5(1H,d,E₄)。

上記で得られたエステル 20 9 (4.6 6 mmo 8) を 9 0 多トリフルオロ酢酸水 (15 ml) に存かし宝温で 1 時間放便した。反応液を減圧で最新し、残留分を 5 多 の炭酸カリウム水 2 0 ml に冷却下に存かし、クロロホルム・ピリジン (3:2、50 ml×5) で抽出した後、有機層を

NMR (CD₃CD) ðppm : 26(4H,m,メチレンプロトン)。 354(g,メチレンプロトン)、37(4H⁽²⁾,メチレンプロトン)、584(1H,bs,H₁')、791(1H,4,H₆)

質量分析: 389(M⁺) 248, 150, 87 元素分析: (C₁₅H₂0N₅O₈F·0.5 H₂0 として)

突測値: 44.74 4.93 10.31 理論値: 45.23 5.51 10.55

定施例 3

5' - 0 - (2 - モルホリノブロピオニル) - 5 - フルオロウリジン:

a) 2,3-0-インプロピリデン・5-フルオ ロウリジン 2009 (662 mmol) の無水ピリジ

2 多の炭酸カリウム水溶液(30ml)で洗浄した後、水階をクロロホルム(40ml×5)で抽出し、クロロホルム層を含した。クロロホルム層を含した。クロロホルム層を乾燥(Na2SO4使用)浸減圧で濃縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 多のメタノールを含むクロロホルム)により分離稍裂すると 5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)-2′.3′-0-イソブロピリデン-5-フルオロウリンン 1.80gが得られた。
BMR(CDC25) ðppm: 7.49(d,18.84)、5.71(bd,18.84')、3.7(m,48,メテレプロトン)、2.6(m,48,メテレプロトン)、1.57(a,38,メテルプロトン)、1.36(a,メテルプロトン)、1.56(a,メテルプロトン)、1.56(a,メテルプロトン)

上に得たエステル 1.759 を 9 0 5 トリフルオロ酢煙 (10 ml) に溶かし、室風で 1 時間放産した。反応液を減圧で留去した後、残留分を 5 多の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) に冷却下で溶かし、クロロホルム・ピリジン (3:1、50 ml×5)で抽出した後、有機層を乾燥 (Na 2804 使用) 機 縮した。残留分をシリカ

ン(30㎡)溶液に0 Cで、像しく撹拌したが5 α-ブロモプロピオニルクロライド 1.71%(10mmol)を簡下(約10分)したのち、室園で約1時間撹拌した。減圧で溶媒を除き、機関分をクロロホルム(100㎡)に溶かし、氷水(100㎡)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100㎡)にて順次洗つたのちクロロホルム層を健康ナトリウムで乾燥しが過した後機増すると5'-0-(2-ブロモブロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 268%が得られた、(NMR(CDCls) & ppm:7.45(d, 1H, Hd)、5.78(d, 1H, Hi)、1.68(d, 3H, CHs-CH)、1.54(e, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)、1.36(e, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)。)

b) 5'-0-(2-プロモプロピオニル)2'.3'-0-インプロピリデン-5-フルオロ ウリジン、1.989(4.53 mmoll)のクロロホルム跨液(40 ml) にモルホリン1.509(17.2mmoll) を加えたのち7時間加熱温流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー(2~8.5% タノールを含むクロロホルムの直線機度勾配) で分離ቸ製すると、5′-0-(2-モルホリ ノブロピオニル)-5-フルオロウリジン 0.85%(53.4%)が無色の分末状固体として 待ちれた。

HMR (CD₃OD) 8ppm : 1.53(3H, d, メチルプロトン)、26(4H, m, メチレンプロトン)、3.7(4H, m, メチレンプロトン)、5.87(1H, bd, H₁')、7.88(1H, d, H₆)
質量分析 403(M⁺)、274、130、87
元素分析(C₁₆H₂2N₅O₈F·C₅H₂O として)

C H N

実測値: 463-5- 5.49 9.97

理論値:4660 5.62 10.19

宴施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル) - 2' -デオキン・5 - フルオロウリジン

グ・デオキシ・5-フルオロウリジン159 (&09mmo8)をピリジン(100㎡)に溶かし —40でに冷却した。次いでこれに2-ブロモ プロピオニルクロリド 1.6 Q s (9.5 3 mmol)のジクロロメタン唇液 (2 Q ml) を摘下した。反応液にインプロピルアルコール (2 ml) を加え滅圧で繊細し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1 ~ 4 多のメタノールを含むクロロホルムの道線機関勾配) により分離槽製すると 5 ・ 0 ・ (2 ・ ブロモプロピオニル) ・ 2 ・ デオキシ・5 ・ フルオロウリジン 1.2 s (5 1.7 s) が得られた。

NMR (CD₃OD) dppm : 170(3H,d,メチルプロトン)、 250(2H,m,H₂')、425(1H,t,H₁')、7.78(1H,d,H₆)

上記で得られたエステル 0.979 (2.55 mmol)をジオギサン (20ml) に存かし、モルホリン 0.899 (10.18 mmol)を加え、3時間加熱澄流した。反応液を冷却後、沈敬物を評別し、評液を減圧で機能した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー(1~4 多のメタノールを含むクロロホルムの底積速度勾配)により分類精製すると、5′-0-(2-モルホリノブロピオニル)・2′-デオキシ・5-フルオロウリンン 0.809

(82多) が無晶形粉末として得られた。 BMR (CD₅OD) oppm: 1.55(3H,d,メチルプロトン)。 2.52(2H,t,H₂')、2.60(4H,m,メチレンプロトン)、3.70

(4H,m,メテレンプロトン)、 627(1H,t,H₁')、7.85(1H.

d, H6)

質量分析: 385(M⁺)、256、129

元素分析(C16H22N3O7F・0.5 H2O として)

 C
 H
 H

 実創値: 48.74
 5.84
 10.63

理論値: 48.48 5.85 10.60

特許出顧人 富士化学工業株式会社

代 理 人 弁理士 南 孝 夫